FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 N°

112

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

RUBINSTEIN Henri

Externe des Hôpitaux de Paris,

Né le 1er Octobre 1942, à Tarbes (Hautes-Pyrénées)

Présentée et soutenue publiquement le

LEUCOSE AIGUË AVEC PARAPROTÉINE ET INFILTRATION DU THYMUS. ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE.

Président : Mr. Jacques DELARUE, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1968

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

RUBINSTEIN Henri

Externe des Hôpitaux de Paris,

Né le 1er Octobre 1942, à Tarbes (Hautes-Pyrénées)

Présentée et soutenue publiquement le

LEUCOSE AIGUË AVEC PARAPROTÉINE ET INFILTRATION DU THYMUS. ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE.

Président : Mr. Jacques DELARUE, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR : ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR : ..... Jean GOSSET

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	POLONOVSKI (J.)
- -	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)

MM.

Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)
- -	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- -	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- -	KUSS (R.)
- -	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétric.	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b)- Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)

MM.

Bactériologie ..... BARBIER (P.)
Biochimie médicale ..... DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F.)
Parasitologie ..... LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale ..... LOEPER (J.)
Physiologie ..... (DEJOURS (P.)
(SCHERRER (J.)
Physique médicale ..... (KELLERSHOHN (L.)
(GOUGEROT (L.)
(ROUCAYROL (J.-Cl.)
(TUBIANA (M.
Radiologie médicale ..... FISCHGOLD (H.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique ..... DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais) ..... SOULIE (P.)
- - (Boucicaut) ..... LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
(- ..... BAUMANN (J.)
(Cochin ..... LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
(Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
(Salpêtrière ..... SICARD (A.)
(Tenon ..... OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) ..... MERLE D'AUBIGNE (R.)
- - - (Foch) ..... PADOVANI (P.)
- - - (Beaujon) ..... CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) ..... FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec) ..... MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis) ..... DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J.)

MM.

Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..... LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) ..... HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..... DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) ..... TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..... DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..... CASTAIGNE (P.)

Cliniques médicales
(Bicêtre ..... DEPARIS (M.)
(Broussais ..... MILLIEZ (P.)
(Cochin ..... N...
(Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M.)
(Pitié ..... DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine ..... CONTE (M.)
(Saint-Antoine ..... KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine ..... BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais) ..... JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker) ..... HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)

Cliniques obstétricales
(Baudelocque ..... LACOMME (M.)
(Saint-Antoine ..... MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..... VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..... OFFRET (G.)
- - (Cochin) ..... BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY (M.)

MM.

Clinique de pédiatrie (Trousseau) ..... MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) ..... THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière) ..... SEZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière) ..... CERNEA (P.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal) ..... GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) ..... JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin) ..... ABOULKER (P.)
- - (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..... LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin) ..... DOMART (A.)
- - (Lariboisière) ..... BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié) ..... RAMBERT (P.)
- - (Rothschild) ..... WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicale (Broussais) ..... POILLEUX (F.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Hématologie ..... (ANDRE (R.)
(BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie ..... GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ..... BASTIN (R.)
(AZERAD (E.)
(BOUR (H.)
(CAROLI (J.)
(DREYFUS (B.)
(GROSSIORD (A.)
Médecine ..... (LAMBLING (A.)
(LAUNAY (Cl.)
(PAYET (M.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0076

AUX MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES D E L A R U E

Professeur de la Chaire d'Anatomie
et de Cytologie Pathologiques

Chef de Service à l'Hôtel-Dieu

Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse,

En hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ Guy CHOMETTE

Chef du Service d'Anatomie Pathologique
du Centre Hospitalo-Universitaire Pitié-Salpêtrière

A qui je dois les documents
anatomiques de ce travail,

Avec mes vifs remerciements.

A MON MAÎTRE

le Docteur René DEPIERRE

Chef de Service à l'Hôpital Paul Brousse

En remerciement de sa bienveillance et de l'enseignement qu'il m'a donné au cours de l'année d'Internat passée dans son Service.

Au Docteur Yvonne HOUDARD

Au Docteur Jacques POINTILLART

En signe de mon amitié.

Au Docteur Janine DUMONT

Chef de Clinique à la Faculté

Assistante des Hôpitaux

Sans qui cette thèse ne
serait pas ce qu'elle est.

En témoignage de mon
amicale gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

EXTERNAT

Monsieur le Professeur J.-M. COLDEFY

Monsieur le Professeur Agrégé J.-P. HELD

Monsieur le Professeur C. COURY

Monsieur le Professeur M. BARIETY

INTERNAT

Monsieur le Docteur R. DEPIERRE

Monsieur le Docteur J. HÉLIE

En remerciement de leur enseignement et de leurs conseils.

LEUCOSE AIGUË

AVEC PARAPROTÉINE ET INFILTRATION DU THYMUS.

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE.

INTRODUCTION

De nombreux faits cliniques et biologiques ont été rapportés concernant les leucémies aiguës ; en décrire une observation unique pourrait paraître bien superflu, si cette observation ne concernait pas un cas suffisamment inhabituel pour apporter une contribution, même modeste, à la pathologie des leucémies.

Il nous a été donné d'observer ce cas dans le Service du Professeur DELARUE, où, chez un malade de 57 ans, a pu être posé, après un début atypique, le diagnostic de leucémie aiguë myéloblastique. Au cours des six mois d'évolution, est apparue une hypogammaglobulinémie, puis une paraprotéinémie. Enfin, lors de l'étude anatomo-pathologique minutieuse faite dans le Service du Professeur Agrégé CHOMETTE, a été découverte une tumeur du thymus ; celle-ci, à l'examen histologique, s'est révélée être formée d'infiltration par les cellules leucémiques.

Nous nous proposons :

- Dans un premier temps, de rapporter l'observation clinique de ce malade, suivie de la description des faits anatomiques.

- Dans un deuxième temps, nous analyserons plus précisément les faits remarquables de cette observation, en les comparant aux données de la littérature les concernant :

. les signes du début,

. la paraprotéine,

. l'infiltration tumorale du thymus.

- Enfin, dans un troisième temps, nous tenterons d'esquisser une interprétation éventuelle de ces éléments anatomo-cliniques.

o

o o

Nous remercions particulièrement ici Monsieur le Professeur DELARUE, ainsi que les médecins de son Service, Monsieur le Docteur R. DEPIERRE, Madame le Docteur Y. HOUDARD et Monsieur le Docteur J. POINTILLART, qui ont participé à l'élaboration de l'observation clinique. Nous tenons aussi à remercier vivement Monsieur le Professeur Agrégé G. CHOMETTE, les Docteurs M. AURIOL et E. MASSARE, sans qui les faits anatomo-pathologiques, qui constituent en grande partie l'intérêt de cette observation, n'auraient pu être recueillis.

O B S E R V A T I O N

Monsieur Henri P..., âgé de 57 ans, est admis le 29 Juin 1966, à la demande de son médecin traitant, à l'Hôpital Paul Brousse (Service du Professeur DELARUE), pour un syndrome fébrile évoluant depuis une dizaine de jours.

Celui-ci semble avoir été déclenché par une injection intra-veineuse d'Héparine, prescrite en raison d'un angor d'effort s'étant récemment aggravé. La température atteint 38°5 et demeure en plateau.

L'étude des antécédents de ce malade, marié, père d'une fille, grand-père de quatre petits-enfants tous bien portants, qui n'a jamais quitté la France, qui est employé dans une usine de fabrication de plastiques, mais sans manipulation directe d'éventuels toxiques, révèle :

- un rhumatisme articulaire aigu, apparu au cours du service militaire, ayant donné lieu à deux crises (19 et 21 ans), traité par le salicylate de soude, sans cardiopathie résiduelle patente ;

- en 1956, à l'âge de 47 ans, une pneumopathie aiguë ;

- en 1958, à l'âge de 49 ans, apparition des premières crises d'angor sous forme de sensations de brûlure, de constriction rétro-sternale et de douleur du bras gauche, apparaissant à l'effort, calmées rapidement par la trinitrine ;

- en 1963, à l'âge de 54 ans, découverte d'une hypertension artérielle à 17 de maxima ;

- mais, depuis six mois, les crises d'angor sont de plus en plus fréquentes, survenant même au repos, la trinitrine conservant son efficacité ; la famille a remarqué leur coïncidence avec une pâleur croissante.

Il n'y a pas d'autres antécédents pathologiques, en particulier pas de tuberculose (La femme de Mr. P. est atteinte de tuberculose pulmonaire). Le malade ne fume pas ; il boit très modérément.

A l'examen, on est d'emblée frappé, chez ce malade pléthorique (76 kg pour 1,63 m), présentant une érythrose du visage, par une pâleur intense, cireuse, décolorant les muqueuses. Il n'existe pas d'ictère ; la température est à 37°5.

On ne note aucune hémorragie viscérale extériorisée, aucune hémorragie cutanée.

Le rythme cardiaque est régulier (80 pulsations par minute). On note un souffle systolique discret en écharpe. La tension artérielle est à 17/9. Les pouls périphériques sont normalement perçus.

Il n'y a pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie. Les aires ganglionnaires sont normales.

Le reste de l'examen clinique n'apporte aucun élément supplémentaire.

o o
o

La température étant très rapidement devenue subnormale, l'existence d'une anémie (à laquelle il est logique d'attribuer la recrudescence des douleurs angineuses), domine le tableau clinique, et les données hématologiques retiennent désormais toute l'at-

tention ; les résultats de l'hémogramme sont, en effet, les suivants :

Globules rouges	1.500.000/mm3
Valeur globulaire	1,06
Plaquettes	70.000/mm3
Globules blancs	4.500/mm3
Polynucléaires neutrophiles	75 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Lymphocytes	23 %
Monocytes	1 %
Réticulocytes	21.000/mm3

Anisocytose, poïkilocytose, absence de cellules anormales.

Le myélogramme, prélevé par ponction sternale, montre une moelle de richesse modérée, comportant :

Granulocytes		63 %
Polynucléaires neutrophiles	35,5 %	
Polynucléaires éosinophiles	0 %	
Polynucléaires basophiles	0,5 %	
Métamyélocytes neutrophiles	12 %	
Métamyélocytes éosinophiles	0 %	
Métamyélocytes basophiles	0 %	
Promyélocytes	2,5 %	
Myéloblastes	2 %	
Normoblastes		10 %
Proérythroblastes	0,5 %	
Erythroblastes basophiles	3,5 %	
Erythroblastes polychromatophiles.	3 %	
Erythroblastes orthochromatophiles	3 %	
Eléments non granuleux		27 %
Monocytes	9 %	
Plasmocytes	1 %	
Lymphocytes	17 %	
Mégacaryocytes	rares	

Fer sérique	156 γ / 100 ml
Bilirubine (de type benzéno-extra-tible)	4 mg/l
Test de Coombs	négatif
Recherche d'agglutinines irrégulières	négative
Résistance globulaire	normale

Ainsi se trouve-t-on en présence d'une anémie profonde, ne s'accompagnant ni d'hypochromie, ni d'hyposidérémie, ni d'hyperbilirubinémie. Le caractère central, hyporégénératif de cette anémie, déjà soupçonné sur le taux relativement bas des réticulocytes, est confirmé par le myélogramme qui ne montre que 10 % d'érythroblastes.

A ce déficit de la lignée rouge, s'associe une hypomégacaryocytose avec thrombopénie. Par contre, la lignée granuleuse ne paraît pas hypoplasique.

Un certain nombre d'investigations complémentaires sont alors faites pour rechercher l'origine de ce double déficit. (En l'absence d'hémogramme antérieur, il est impossible de fixer la date exacte du début de l'anémie ; cependant, la pâleur progressivement croissante et l'accentuation des crises angineuses dans les quelques mois précédents laissent penser que l'anémie existait dès cette époque.)

La reprise soigneuse de l'interrogatoire ne met en évidence aucun produit toxique ayant pu atteindre la moelle.

Il n'y a aucun signe clinique décelable d'hémopathie ni d'épithélioma.

Sur le plan biologique :

- La vitesse de sédimentation est très accélérée : 165 mm à la 1e heure, 170 mm à la 24e heure ; mais le test de Sia est négatif, le taux de protides

normal (77 g/l), l'électrophorèse des protéines du sérum normale.

- En outre, l'urée sanguine est normale, ainsi que la glycémie, la cholestérolémie, les tests de floculation hépatiques, les transaminases, l'ionogramme sanguin. Il n'y a pas de glycosurie, pas de protéinurie, pas de sels ni de pigments biliaires dans les urines.

Parmi les examens radiologiques :

- La radiographie du thorax ne montre qu'une hypertrophie ventriculaire gauche modérée. Le parenchyme pulmonaire est normal, ainsi que le médiastin.

- L'étude du transit gastro-duodénal avec recherche de hernie hiatale ne montre pas de lésion apparente. Les radiographies du crâne et du bassin sont normales, ainsi que le lavement baryté et l'urographie intra-veineuse.

Par ailleurs, l'électrocardiogramme ne montre que des signes d'insuffisance coronarienne chronique.

Aucun diagnostic formel ne peut être ainsi porté. Les signes demeurent inchangés (asthénie, fébricule, examen clinique normal). On soupçonne le début d'une hémopathie maligne que ne confirment pas les hémogrammes suivants : l'anémie y persiste, moins intense en raison des transfusions ; la thrombopénie également, mais le taux des globules blancs reste normal (8.000/mm3), la formule leucocytaire également.

Une biopsie médullaire est faite le 2 Août 1966, par les soins du Docteur DEPIERRE ; ses résultats seront peu parlants (infirmant cependant la pauvreté médullaire, soupçonnée sur l'examen des frottis prélevés par ponction) :

"Ce prélèvement biopsique a ramené un petit fragment d'os spongieux, formé de lamelles osseuses

entourant une moelle dense où se retrouvent les éléments des diverses lignées médullaires en proportions sensiblement normales. Aucune prolifération tumorale, leucosique ou métastatique n'y figure". (Docteur PINAUDEAU).

Monsieur P... sort du Service le 6 Août 1966. Il sera à nouveau hospitalisé le 5 Septembre.

Durant le mois qu'a duré sa convalescence, quatre transfusions ont été nécessaires, soulignant la gravité de l'anémie.

Au cours des derniers jours, est apparue une fièvre élevée : la température atteint 39°. Une radiographie du thorax a montré une opacité du segment ventral du lobe supérieur droit. Ces signes infectieux vont disparaître rapidement après un traitement par les antibiotiques.

Cette infection pulmonaire, comme celles qui surviendront au cours des mois suivants, a sans doute été favorisée par l'installation d'une franche hypogammaglobulinémie : on trouve, lors de ce deuxième séjour, un taux de gammaglobulines inférieur à 3 g/l, puis inférieur à 6,3 g/l lors d'un deuxième prélèvement.

Parallèlement, les signes hématologiques se sont quelque peu modifiés, permettant d'envisager très vraisemblablement le diagnostic d'hémopathie évoqué auparavant.

En effet, l'hémogramme du 15 Septembre 1966 donne les résultats suivants :

Globules rouges	2.900.000/mm3
Valeur globulaire	1,03
Plaquettes	62.000/mm3
Globules blancs	18.800/mm3
Polynucléaires neutrophiles ...	69 %
Polynucléaires éosinophiles ...	1 %

Lymphocytes	8 %
Monocytes	1 %
Métamyélocytes	10 %
Myélocytes	6 %
Blastes	5 %

Le myélogramme, à la même époque, montre :

Granulocytes		90 %
Polynucléaires neutrophiles	33 %	
Métamyélocytes neutrophiles	15 %	
Myélocytes neutrophiles	30 %	
Promyélocytes	7 %	
Myéloblastes	5 %	
Normoblastes		5 %
Erythroblastes basophiles	2 %	
Erythroblastes polychromatophiles ..	2 %	
Erythroblastes orthochromatophiles .	1 %	
Lymphocytes		5 %

Absence de mégacaryocytes.

La richesse de la moelle en éléments granuleux évoquerait une leucémie myéloïde, que semble confirmer le taux nul des phosphatases alcalines leucocytaires. (Une recherche de chromosome Philadelphie est tentée après culture de moelle, mais ne pourra donner de résultat formel *). Mais la proportion croissante de cellules souches et la thrombopénie évoquent beaucoup plus un processus aigu.

Une étude cytochimique est faite à plusieurs reprises par le Docteur F. LEJEUNE : (**)

(*)- Ces examens ont été faits dans le laboratoire du Docteur J. TANZER (Service du Professeur J. BERNARD), que nous remercions ici.

(**)- Laboratoire de Cytologie du Professeur Agrégé P. LORTHOLARY (Service du Professeur J. BERNARD) ; nous lui adressons nos vifs remerciements.

- Le 19 Septembre : "Les cellules blastiques ne prennent ni la coloration au P.A.S. ni celle des peroxydases, mais leur nombre est insuffisant pour permettre une conclusion".

- Le 28 Septembre : "Les cellules blastiques, en nombre à peine supérieur, ne prennent pas la coloration au P.A.S.".

- Enfin, le 13 Octobre : "Les cellules blastiques ont le même comportement vis-à-vis du P.A.S.. Elles prennent, par contre, en partie la coloration des peroxydases. Conclusion : Aspect de leucose aiguë myéloblastique".

Le diagnostic de leucémie aiguë ne fait plus de doute à partir du mois d'Octobre :

Si la leucocytose demeure discrète (18.000 globules blancs / mm3), l'envahissement sanguin partiel (5 à 6 %), l'aspect du myélogramme devient franchement anormal, comportant 67 % de cellules leucoblastiques dont la plupart ébauchent une différenciation vers la lignée myéloblastique, aspect que confirme la cytochimie.

Il existe, par ailleurs, 29 % de granuleux normaux, 4 % d'érythroblastes et pas de mégacaryocytes.

o o
o

Ainsi, après trois mois d'incertitude, le diagnostic de leucémie aiguë est posé ; mais en raison de la pauvreté de la moelle et du caractère non total de l'envahissement, le traitement donné sera modéré : association de 100 mg/24 heures de 6-mercaptopurine et de 0,5 mg/kg/24 heures de prednisone.

Ce traitement entraîne d'abord une amélioration notable, puisque le myélogramme ne montre plus que 30 % de cellules blastiques au 15me jour, que les érythroblastes augmentent et que le rythme des trans-

fusions peut être ralenti, le nombre des globules rouges atteignant, pour la première fois, un taux normal à la fin du mois d'Octobre 1966.

Cependant, la thrombopénie persiste et, un mois après le début du traitement, apparaît une leucopénie importante (1.000 globules blancs/mm3), obligeant à interrompre la chimiothérapie. Les doses de prednisone sont alors augmentées (1,5 mg/kg/24 h.).

La pauvreté médullaire va persister, n'autorisant aucune reprise de chimiothérapie, s'accompagnant d'une blastose de plus en plus discrète, autour de 10 % sur les derniers examens.

A partir du début du mois de Décembre, soit un mois et demi après le diagnostic et la mise en route du traitement, l'état général s'altère rapidement.

Une fièvre désarticulée s'installe, donnant lieu à de grandes oscillations thermiques qui ne recevront pas d'explication formelle : aucune hémoculture ne pousse, aucun germe n'est retrouvé dans les divers prélèvements, aucune infiltration leucosique du système nerveux central ne semble exister (fond d'oeil et liquide céphalo-rachidien sont normaux). Il existe, par contre, un muguet buccal qui cèdera rapidement aux soins locaux.

La leucocytose périphérique est redevenue normale après arrêt de la chimiothérapie. Une électrophorèse, faite à cette époque, montre un taux de gammaglobulines revenu à la normale (les protides totaux sont à 62 g/l). Sur l'électrophorèse en gélose existe un pic étroit, peu abondant, dans la zone des gammaglobulines. L'immuno-électrophorèse objectivera la présence d'une paraprotéine de type IgG.

Durant trois semaines, un traitement intensif, comportant une antibiothérapie à large spectre, sera tenté. Il n'aura aucune action sur la courbe thermique. L'état général continue à s'aggraver.

Le 19 Décembre, apparaît un purpura pétéchial qui va s'étendre rapidement. Le 21, s'installe un coma progressif, et le décès survient le 24 Décembre 1966.

L'évolution totale, telle qu'elle a pu être suivie dans notre Service, aura donc été de six mois. Le début en est cependant très probablement antérieur à l'hospitalisation.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

(Service du Pr. Ag. G. CHOMETTE)

Autopsie le 26 Décembre 1966, à 9 heures (Docteur M. AURIOL).

ASPECT EXTERIEUR DU CADAVRE

- Purpura ++ thoraco-abdominal et membres avec hématomes aux points de piqûre.

- Pas d'adénopathies perceptibles dans les aires ganglionnaires superficielles.

- Pas d'oedème des membres inférieurs.

Eviscération selon la technique habituelle : cervico-thoracique, abdominale et pelvienne ; ablation de l'encéphale, d'une lame sagittale rachidienne et de la moelle.

DISSECTION DES VISCERES

Région cervicale

- Langue : normale ; pas de signes d'inflammation mycotique, malgré l'existence d'un muguet buccal récent.

- Larynx, hypopharynx, trachée, oesophage : normaux.

- Corps thyroïde : 18 g, légèrement atrophié, de

consistance parenchymateuse.

- Chaînes ganglionnaires cervicales : petites adénopathies (1 à 2 cm de diamètre) grisâtres, parsemées de plages blanchâtres, molles, nécrotiques, dans le creux sus-claviculaire droit.

- Vaisseaux cervicaux : R.A.S.

Région thoracique

- A l'ouverture des cavités pleurales, pas d'épanchement ni d'adhérences.

- Poumons : Poids : P.D. 900 g - P.G. 750 g.

Poumons turgescents, très congestifs, présentant à la coupe un aspect identique : hépatisation des deux bases et du segment dorsal des lobes supérieurs, avec quelques foyers jaunâtres broncho-pneumoniques.

Oedème et congestion diffuse, en dehors de ces territoires d'hépatisation.

Artères pulmonaires : pas de caillots organiques.

Bronches : congestives et oedémateuses.

- Trachée : très congestive dans son tiers inférieur, avec piqueté blanchâtre (inflammation ?).

- Médiastin : volumineuse masse tumorale médiastinale antérieure occupant la loge thymique. Cette masse de 6 cm sur 8 cm de diamètre à la coupe est ferme, non homogène, nodules blanchâtre et grisâtre lobulés par de fines plages scléreuses.

- Adénopathies de 2 à 3 cm de diamètre, gris-blanchâtres, occupant l'angle inter-trachéo-bronchique, la région des deux hiles pulmonaires, les chaînes latéro-trachéales droite et gauche.

- Veines caves : R.A.S. ; pas de compression de la veine cave supérieure.

- Péricarde : normal.

- Coeur : Poids : 450 g ;
Diamètre transversal : 13 cm. ;
" vertical .. : 11 cm.
Aspect extérieur : cardiomégalie globale.
A l'ouverture des cavités cardiaques, pas de lésions orificielles. H.V.G. modérée.
Ventricule droit : normal.
A la coupe du myocarde : petit foyer (2 cm.) d'infarctus sous-endocardique, scléreux, blanchâtre dans la paroi postérieure du ventricule gauche, au niveau de la pointe.

- Artères coronaires : vascularisation à prédominance droite ; athérome de degré 2-3 : nombreuses plaques lipidiques avec calcification partiellement sténotique de l'origine de l'A.I.V. antérieure de la coronaire gauche.

- Aorte thoracique : nombreuses plaques lipidiques athéromateuses sans calcifications (athérome I).

- Oesophage normal.

Région abdominale

- Péritoine : pas d'épanchement.

- Estomac : purpura diffus (petites taches rougeâtres de quelques mm de diamètre). Pas d'hémorragie secondaire.

- Duodénum, intestin grêle : normaux.

- Colon : présence sur le colon sigmoïde de deux ulcérations arrondies (1 cm de diamètre), à bords saillants sur la muqueuse (localisation mycotique ?).

- Foie : poids : 1.250 g. Aspect mou, friable, dépressible du parenchyme (stéatose), avec coloration rouge brune associée, faisant évoquer la possibilité d'une hémosidérose.

- Voies biliaires : normales.

- Rate : poids : 500 g. ; splénomégalie importante.

A la coupe, parenchyme ferme avec homogénéisation de la pulpe qui est rougeâtre, sans corpuscules de Malpighi visibles (aspect d'infiltration leucosique).

- Surrénales : autolyse cadavérique intense ; délipidation de la corticale.

- Reins : Poids : rein droit : 140 g. ;
rein gauche : 130 g.

Décapsulation facile ; à la coupe, parenchyme et voies excrétrices normaux.

- Uretères : normaux.

- Aorte abdominale : nombreuses ulcérations athéromateuses dans son tiers inférieur (athérome degré 2-3).

- Veine cave inférieure : normale.

- Pas d'adénopathies lombo-aortiques.

Région pelvienne

- Vessie : purpura diffus, pas d'épaississement de la paroi.

- Prostate : normale.

- Testicules : non atrophiés (Plucking-test +).

- Rectum : normal.

- Veines ilio-fémorales : pas de thrombose.

- Pas d'adénopathies pelviennes.

Rachis

Pas d'ostéoporose ; aspect blanchâtre de la moelle osseuse.

Encéphale

Dissection après fixation dans le formol.

Cerveau : 1.110 g. - Cervelet : 160 g.

Examen extérieur : R.A.S. ; pas d'athérome des vaisseaux de la base, pas d'atrophie cérébrale. Noter l'intégrité de la dure-mère et des sinus veineux.

A la coupe : aucune anomalie au niveau du cerveau ; par contre, au niveau du cervelet, petit foyer hémorragique du vermis supérieur (1 cm. de diamètre).

Conclusion :

- Masse tumorale médiastinale antérieure (épithélioma thymique possible) avec métastases ganglionnaires loco-régionales (ganglionnaires, hilaires pulmonaires, intertrachéo-bronchiques, latéro-trachéales droite et gauche, sus-claviculaire droite).

- Leucémie secondaire possible (rate et moelle osseuse), syndrome hémorragique (purpura cutané et muqueux).

- Septicémie terminale probable, peut-être consécutive à une candidose (muguet buccal, ulcérations coliques, broncho-pneumonie suppurée).

- Autres constatations principales : hypertrophie ventriculaire gauche (hypertension artérielle chronique), avec cicatrice d'infarctus sous-endocardique de la pointe. Athérome coronarien et aortique.

HISTOLOGIE
(Professeur Agrégé G. CHOMETTE)

- Hypophyse : chromophilie marquée, pas de migration basophile.

- Parathyroïdes : non examinées. Prélèvement de ganglions cervicaux infiltrés par une prolifération de type leucosique, polymorphe, avec nombreux éléments de la série myéloïde. Conservation de l'architecture sinusienne et pullulation d'éléments leucoblastiques dans la graisse en dehors des ganglions.

- Thyroïde : peu active. Micro et macro vésiculaire.

- Poumons :

. Infiltration leucosique des septa alvéolaires. Présence d'éléments polymorphes, à noyau vésiculeux ou réniforme, souvent nucléolé, dans les capillaires.

. Quelques foyers d'alvéolite fibrineuse, sans leucocytes polynucléaires.

. Congestion veineuse ++ et petites thromboses artériolaires (collapsus).

- Masse médiastinale antérieure : infiltration nodulaire du thymus (persistance de quelques corpuscules de Hassal). De même, infiltration de plusieurs formations ganglionnaires. Prolifération dont les éléments sont polymorphes à noyau réniforme ou vésiculeux (cellules granulocytaires).

- Coeur : large cicatrice d'infarctus ancien dans le ventricule gauche ; ventricule droit légèrement hypertrophié.

- Estomac : suffusions sanguines sous-muqueuses avec petites érosions.

- Foie : autolyse +. Très rares infiltrats leucosiques dans les espaces portes.

- Pancréas : autolyse très accusée, pas d'infiltration leucosique.

- Rate : infiltration leucosique très importante dans la pulpe blanche, infiltrant les lames porte-vaisseaux. Infiltration, de plus, de la pulpe rouge par des éléments polymorphes de la série granulocytaire. Congestion passive ++ des sinus veineux.

- Surrénales : délipidation très importante et atrophie marquée. Quelques îlots de type lymphoïde, "inflammatoires" (surrénalite de stress).

- Reins : autolyse très importante, pas d'infiltration leucosique.

- Colons : ulcération inflammatoire avec nombreux germes. Pas d'infiltration leucosique caractérisée.

- Testicules : sclérose péritubulaire discrète. Involution sertolienne considérable (rôle des traitements chimiothérapiques).

- Peau : normale.

- Frottis d'apposition et histologie de la moelle : importante hyperplasie avec prédominance d'éléments de la série granulocytaire, apparemment jeunes et monstrueux, groupés dans l'ensemble en nodules (histologie). Sur les frottis d'apposition, prédominance d'éléments franchement tumoraux et monstrueux, à noyau irrégulier et hyperchromatique. Pas d'éléments de la série mégacaryocytaire, ni de la série érythroblastique.

- Prélèvements osseux (côte, vertèbre, sternum, crête iliaque). Moelle peu dense, mais foyers nodulaires de prolifération surtout dans les côtes et la crête iliaque ; sternum, par contre, très pauvre ; nodules de prolifération très polymorphes (éléments blastiques). Evolution, semble-t-il, promyélocytaire et de plus plasmocytes clairsemés matures. Entre les

nodules, moelle très pauvre et presque adipeuse. Par ailleurs, persistance apparente, par places, de rares éléments de la moelle normale (érythroblastes, mégacaryocytes).

- Encéphale : normal, hormis la confirmation d'une petite hémorragie sous-arachnoïdienne très localisée et en voie d'organisation en regard du vermis. Pas d'éléments leucémiques.

Conclusion :

Leucose aiguë avec purpura; petit hématome sous-arachnoïdien cortico-cérébelleux, avec localisation splénique, atteinte de la moelle osseuse. Localisation thymique +++. Localisations ganglionnaires ; présence d'infiltrats pulmonaires. Leucose avec infiltration leucoblastique médullaire polymorphe (possibilité d'une maturation promyélocytaire et myélocytaire).

Infection broncho-pulmonaire terminale avec pneumonie à minima, purement fibrineuse.

Autres constatations :

- Ulcération colique. Pas de septicémie mycosique.

- Cicatrice d'infarctus myocardique ancien et hypertrophie ventriculaire gauche (hypertension artérielle).

LES DÉBUTS ATYPIQUES DES LEUCÉMIES AIGUËS

Les débuts atypiques des leucémies aiguës ne constituent pas des faits exceptionnels ; cependant, ils sont intéressants à étudier, puisque ces périodes recouvrent ce qu'il est convenu d'appeler des "états préleucémiques", avec tout l'intérêt que comporte une phase où la maladie semble "tenue en respect" par l'organisme ou peut-être même ne pas encore exister.

Quatre notions émergent, lorsqu'on étudie la littérature à ce sujet :

- Ces débuts lents et atypiques sont le plus souvent le lot des adultes (16, 36, 41).

- Leur durée varie de quelques semaines à plusieurs années (9 ans dans le cas le plus long) (73).

- Ils sont faits, dans presque tous les cas, de manifestations hématologiques d'une étonnante diversité, mais évoquant tout autre chose qu'une leucémie ; nous allons y revenir.

- Enfin, il existe presque toujours une discordance frappante entre la longueur de la phase préleucémique et la rapidité d'évolution de la leucémie une fois installée (16).

° ° °

Les désordres hématologiques qui ont été décrits comme "préleucémiques" peuvent affecter les trois lignées de la moelle osseuse.

1°)- La lignée rouge peut être atteinte de différentes façons :

a)- L'anémie est le symptôme le plus fréquent, mais son type est variable :

- Il peut s'agir d'une anémie hémolytique avec ou sans anticorps, cédant ou non à la cortisone (16, 32, 53, 58).

- Il peut s'agir d'une anémie par insuffisance médullaire (9, 17). Celle-ci peut être plus ou moins profonde, et aller d'un déficit modéré à une érythroblastopénie profonde, isolée et prolongée, dont il a été démontré que certains cas se démasquaient secondairement sous forme d'une leucémie aiguë typique (33).

b)- Il peut s'agir, à l'inverse, d'une hyperplasie de la lignée rouge (10, 14, 16).

c)- Cette hyperplasie va parfois de pair avec des anomalies de maturation, réalisant des aspects macro ou mégaloblastiques. Un certain nombre d'anémies sidéroblastiques réfractaires se terminent en leucémies aiguës (14, 16, 36, 45, 71, 73).

d)- Enfin, le passage d'érythroblastes dans le sang, d'hématies nucléées ou à ponctuation basophile a parfois été noté (14, 16).

2°)- Les anomalies de la série blanche comportent de la même façon :

a)- des leuco et neutropénies isolées (16, 58, 74) ;

b)- des hyperleucocytoses sans formes immatures dans le sang (74) ; mais ces formes semblent moins fréquentes dans le début des leucémies aiguës que dans celui des leucémies chroniques.

c)- des anomalies de maturation (14) :

arrêts de maturation avec hyperplasie granuleuse médullaire, absence de segmentation des polynucléaires, constituant une forme acquise de l'anomalie de Pelger-Huet (20, 30, 69), pauvreté en granulations allant jusqu'à leur disparition complète (12), apparition de "granulations toxiques" (14).

d)- une monocytose sanguine (14, 16, 74).

3°)- Une thrombopénie isolée peut être aussi parfois le stade initial d'une leucémie aiguë (14, 16, 74).

4°)- Ces anomalies peuvent s'associer diversement, et si les aplasies globales préleucémiques sont des faits bien connus (7, 31, 32, 53), il existe aussi des "myélopathies" globales simulant un hypersplénisme (16), une ostéosclérose (36, 74), voire une "réticulose" (14, 16, 36).

Au moment où toutes ces anomalies sont découvertes, plus ou moins associées, rien ne permet, apparemment, de faire le diagnostic de leucémie aiguë. Parfois, une étude attentive des lames de moelle ou de sang permet de découvrir quelques rares cellules immatures, mais ce n'est pas toujours le cas. Il est possible aussi qu'une étude anatomique plus étendue, si elle était réalisable, montrerait déjà des localisations extra-médullaires ; ceci n'est pas certain, puisque, dans quelques cas, on a pu obtenir à cette période préleucémique l'histologie de certains organes tels le foie ou la rate (16), et ils n'offraient aucun signe d'infiltration leucémique.

Chez notre malade, plusieurs signes ainsi retrouvés avaient permis d'évoquer le diagnostic avant l'installation franche de la leucémie, dont nous nous étions d'autant plus méfiés qu'il s'agissait d'un adulte :

L'anémie était profonde et correspondait à une grande insuffisance érythroblastique, sans que cependant ce déficit soit aussi intense que celui qui a été décrit dans les érythroblastopénies préleucémiques (33). Il ne nous a malheureusement pas été possible d'effectuer une étude de l'incorporation du fer radio-actif qui aurait permis de chiffrer exactement ce défaut de l'érythropoïèse, le malade ne pouvant rester suffisamment longtemps sans transfusions pour effectuer l'épreuve.

Il n'y avait, dans notre cas, ni signes d'hémolyse, du moins au début (ils apparaissent à la période terminale, mais sont de peu de valeur compte tenu des transfusions multiples), ni d'anomalies de maturation de type mégaloblastique.

Les anomalies de la série blanche étaient d'ordre qualitatif : les troubles de maturation se traduisaient par un discret "blocage" aux stades myélo et métamyélocytaire, peut-être mieux visible en histologie où la moelle paraît trop riche en granuleux par rapport aux autres lignées. Le cytoplasme de ces éléments granuleux était un peu pauvre en granulations et, surtout, on retrouve sur plusieurs frottis une absence ou une pauvreté de segmentation des polynucléaires évoquant l'anomalie de Pelger-Huet.

La lignée plaquettaire n'était pas épargnée : peu de mégacaryocytes dans la moelle et thrombopénie.

Si cet ensemble avait fait évoquer le début d'une hémopathie, la recherche des cellules blastiques a d'abord été décevante : on trouve bien, sur les frottis des premières semaines, quelques éléments nucléolés, mal différenciés, évoquant des "leucoblastes", mais ces cellules sont trop rares pour emporter la conviction, surtout sur un frottis peu dense.

Seulement, dans le courant du troisième mois (la période préleucémique a donc été ici de deux mois), ces cellules deviennent plus nombreuses et

surtout passent dans le sang où la leucocytose augmente.

Puis, un mois après, la moelle est aux deux tiers envahie, riche, franchement leucoblastique. (Le sang restera paucileucoblastique jusqu'à la fin).

Dans cette population de cellules immatures, certaines restent très indifférenciées, inclassables même en cytochimie. D'autres, par contre, se différencient suffisamment pour qu'on parle de leucémie "myéloblastique" : chromatine finement grumeleuse, présence de grains dans le cytoplasme, et surtout de quelques corps d'Auer, rares, mais de valeur incontestable (12). La cytochimie confirme cette notion, puisque, dans ces éléments, la coloration des peroxydases fait apparaître de gros grains bleu-verts caractéristiques (44).

On est donc tout à fait en droit d'affirmer, et le diagnostic de leucémie aiguë, et le type cytologique.

Le diagnostic de leucémie aiguë sera d'ailleurs confirmé par la vérification anatomique ultérieure. Le traitement prescrit, pourtant choisi à doses modérées, a provoqué une aplasie à la suite de laquelle s'est installée la période de fièvre oscillante terminale. Au cours des derniers jours, cette aplasie avait cependant commencé de régresser.

Il convient de noter un dernier point intéressant sur le plan cytologique : c'est l'apparition, sur les derniers frottis de moelle et de sang, d'une plasmocytose discrète mais indubitable, n'existant pas auparavant, faite de petits plasmocytes mûrs, sans aucune anomalie morphologique.

Cette plasmocytose est observée dans les aplasies (50, 62), mais elle semble avoir, dans ce cas, une signification différente : en effet, le tissu médullaire prélevé quelques jours après, au cours de l'autopsie, est peu dense, mais non totalement apla-

sique.

La plasmocytose sera retrouvée en histologie : elle coïncide avec la période où apparaît la paraprotéine dans le sérum et doit donc, probablement, être interprétée dans cette optique.

LEUCEMIES AIGUËS ET PARAPROTEINES

La présence dans le sang d'une paraprotéine, longtemps reconnue comme spécifique du myélome ou de la maladie de Waldenström, a été décrite, ces dernières années, dans des affections très diverses, voire même chez des sujets apparemment normaux mais âgés (21, 24, 29, 42, 68).

Ces paraprotéines, le plus souvent de type Ig G ou Ig A, ont en commun l'homogénéité électrophorétique, la présence d'un seul type antigénique de chaîne légère, la spécificité antigénique individuelle (24). Elles diffèrent habituellement de la maladie de Kahler par leur taux peu élevé, la diminution moins franche de celui des immunoglobulines normales, l'absence fréquente de protéine de Bence Jones (24). Leur support morphologique, lorsqu'une étude anatomique a pu être faite, n'est pas toujours évident, et, en particulier dans le cas des paraprotéines apparemment essentielles des sujets âgés (21), on ne retrouve pas toujours d'infiltration plasmo- ou lymphocytaire notable.

En ce qui concerne les leucémies aiguës, quelques très rares cas ont été décrits dans la littérature comportant une paraprotéine sérique, celle-ci ayant alors les caractères que nous venons d'énoncer.

Il n'en existe, à notre connaissance, que 6 cas publiés jusqu'à ce jour, mais cet examen n'a pas encore été fait de façon systématique chez un très grand nombre de sujets atteints de leucémie aiguë :

= HEREMANS (1960), dans son livre sur les globu-

lines sériques, mentionne un cas de leucémie "myéloïde" aiguë d'évolution particulièrement maligne, ayant donné lieu à une paraprotéine de type "gamma G".

= RITZMANN, en 1962, signale un cas de leucémie aiguë, chez un homme de 71 ans, ayant comporté une fraction gammaglobulinique anormale (2 lignes de précipitation supplémentaires en immuno-électrophorèse et diminution des Ig A et Ig M). La moelle contenait des cellules souches polymorphes. Le diagnostic de leucémie a été confirmé par l'autopsie (infiltration de "tout le système réticulo-endothélial", état du thymus non précisé).

= BURKETT, en 1965, publie l'observation d'un homme de 49 ans, chez qui le diagnostic de leucémie aiguë est porté sur une infiltration par 65 % de leucoblastes dans le sang, 30 % dans la moelle. Un mois après, le sujet n'ayant reçu comme tout traitement que 5 transfusions, s'installe en 15 jours une rémission complète, après une brève période pendant laquelle on observe 10 % de plasmocytes mûrs dans la moelle, une protéinurie de Bence Jones et 31 g/l de gammaglobulines (bloc β γ). Il n'y a pas eu d'immuno-électrophorèse du sérum. La biopsie d'un ganglion sus-claviculaire montre une hyperplasie réticulo-endothéliale simple ; le test de Coombs est négatif.

La protéinurie disparaît en 15 jours, le taux des gammaglobulines baisse à 25 g/l, la plasmocytose tombe à 1,8 %. Moelle et sang sont ceux d'une rémission complète qui durera 6 mois sans traitement. Au bout de ce délai, la rechute survient, typique d'une leucémie aiguë myéloblastique à corps d'Auer (80 % de cellules dans la moelle, 97 % dans le sang). Le malade meurt le lendemain de son admission, d'une septicémie à Pseudomonas (pas d'étude protéique à cette époque). L'autopsie révèle l'infiltration de la moelle, de la rate, du foie, des ganglions, des poumons, du coeur, des reins, de l'hypophyse. Aucune atteinte du thymus n'est signalée. La plasmocytose médullaire était, à cette époque, de 1 %.

= MARKI, la même année, lors d'une étude portant sur 43 paraprotéinémies, dont seulement 13 correspondaient à des myélomes, cite le cas d'une leucémie "paraleucoblastique" dont les cellules ont un "liseré cytoplasmique très basophile", siègent dans le sang, la moelle, et infiltrent les autres organes (état du thymus non précisé).

= Enfin, DANON, CLAUVEL et SELIGMANN, récemment (1967), regroupant 104 paraprotéinémies de type myélomateux mais sans autres signes de maladie de Kahler, constatent, entre autres diagnostics, la présence dans ce groupe de deux leucémies aiguës :

- La première concerne une enfant de 26 mois, atteinte de leucémie aiguë myélo-monocytaire. La paraprotéine est de type Ig G avec augmentation des autres immunoglobulines. Une diminution du taux de la paraprotéine est observée quelques semaines après, en même temps qu'une accentuation de l'hypergammaglobulinémie. Il existait de plus, dans ce cas, une positivité de la réaction de Waaler-Rosé, de la réaction du latex (également positive, au même taux, chez les deux parents bien portants) et de la recherche des facteurs anti-nucléaires (1/100).

- La seconde* concerne une leucémie myéloblastique de l'adulte dont l'envahissement médullaire était presque total et qui a évolué très rapidement vers la mort, malgré la chimiothérapie. L'infiltration était localisée à la seule moelle à l'autopsie. Il n'y avait pas d'anomalie du thymus, pas de plasmocytose. La paraprotéine était de type Ig G. Le sérum du fils de la malade était normal.

Ainsi (Cf. Tableau), sur 7 cas, comportant notre cas personnel, on peut noter : l'âge et le sexe variables, la prédominance des formes myéloblastiques quant au type cytologique de la leucémie, la prédominance des Ig G pour le type de la paraprotéine,

---

(*)- Communication personnelle.

LEUCEMIES AIGUËS ET PARAPROTEINES

AUTEUR	DATE DE LA PUBLICATION	REFERENCE	AGE DU MALADE	SEXE	TYPE CELLULAIRE DE LA LEUCEMIE	TYPE DE LA PARAPROTEINE	CONSTATATIONS MORPHOLOGIQUES
Heremans	1960	46	Non précisé	Non précisé	Myéloïde aiguë	Ig G	Non précisé
Ritzmann et coll.	1962	53	71	M	Cellules souches polymorphes	Ig G	Infiltration leucémique diffuse. Plasmocytose non signalée, atteinte du thymus non signalée.
Burkett et coll.	1965	18	49	M	Myéloblastique	Bence-Jones urinaire	Infiltration leucémique diffuse. Plasmocytose 18 %. Pas d'atteinte du thymus.
Marki et Siegenthaler	1965	55	Non précisé	Non précisé	Para-leucoblastique	Non précisé	Non précisé
Danon et coll.	1967	24	3	F	Myélomonocytaire	Ig G régressive	Non précisé

		24	66	F	Myéloblastique	Ig G	Pas d'infiltration en dehors de la moelle. Pas d'atteinte du thymus.
Notre cas	1968		57	M	Myéloblastique	Ig G	Infiltration diffuse. Plasmocytose modérée. Thymus tumoral.

l'absence de découvertes morphologiques particulières, sauf dans le cas de BURKETT où une plasmocytose notable est retrouvée, et dans notre cas où sont notées la plasmocytose (plus discrète) et l'infiltration du thymus.

La signification de ces paraprotéinémies au cours des leucémies aiguës est difficile à percevoir, d'autant que les cas publiés sont rares. On ne peut, en tout cas, faire intervenir un facteur d'âge, car, parmi les 7 cas reconnus où cette notion est précisée, un seul sujet dépasse 70 ans, et il y a un enfant.

Si l'on considère les autres hémopathies ayant donné lieu à de telles paraprotéinémies (bien entendu, en dehors de la maladie de Kahler), on trouve, pour 2 leucémies aiguës (statistique de DANON, CLAUVEL et SELIGMANN), 9 leucémies lymphoïdes chroniques, 5 sarcomes, 1 lympho-histiocytome, 1 maladie de Hodgkin, 1 maladie de Brill-Symmers et 1 splénomégalie myéloïde. Ces résultats concordent avec ceux de la littérature où les hémopathies malignes le plus fréquemment associées à une paraprotéine sont les leucémies lymphoïdes chroniques et les sarcomes (43) et où les leucémies aiguës sont exceptionnelles.

o o

Dans notre cas, l'évolution protéique a été la suivante :

- Au début de l'évolution (7 Juillet 1966), le chiffre des protides est normal (70 g/l), le profil électrophorétique également. Une première immuno-électrophorèse, faite le 5 Août 1966, après un mois d'observation, montre simplement une augmentation discrète des Ig A et des Ig G globulines.

- En Septembre 1966, apparaît une hypogammaglobulinémie : 3 g/l le 6 Septembre ; 6,3 g/l le 15 ; les autres fractions protéiques sont normales. Il n'y a pas d'immuno-électrophorèse à cette époque.

- Enfin, sur le sérum prélevé le 9 Décembre (15 jours avant le décès), on constate les résultats suivants : (*)

" Taux de protides ..... 62 g/l
Réaction de Sia négative
Absence de cryoglobuline
Electrophorèse en gélose : présence d'un pic étroit, mais minime, dans la région des gammaglobulines.

Immuno-électrophorèse (effectuée à l'aide d'immuns sérums : de cheval antisérum humain normal après absorption des anticorps anti Ig G globulines ; de lapin anti-immunoglobulines ; de lapin antichaînes légères kappa et lambda :

. Diminution de lipoprotéines lente et rapide.

. Importante augmentation de l'$\alpha_1$globuline, de l'haptoglobine.

. Augmentation très modérée de l'Ig M globuline.

. La ligne de précipitation des Ig G globulines est très discrètement incurvée lorsque les molécules d'Ig G sont révélées par un immunsérum antichaînes légères de type lambda. Il est vraisemblable que les molécules de la paraprotéine (responsable du pic étroit à l'électrophorèse) sont uniquement de type lambda.

Conclusion : Paraprotéine Ig G lambda".

(Docteur F. DANON).

Sur ce même sérum, a été effectuée une recherche d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence, qui a été négative.

On n'a jamais observé de protéinurie chez ce

(*)- Ces études ont été menées par le Docteur F. DANON, dans le laboratoire du Professeur Agrégé SELIGMANN. La recherche des anticorps antinucléaires a été effectuée par le Docteur A. CANNAT. Nous les en remercions vivement.

malade.
Il n'y a pas eu d'étude familiale.

La présence d'une paraprotéine est donc indiscutable. Elle ne s'accompagne pas, au moment de l'étude, d'une diminution des autres immunoglobulines ; elle est peu abondante. Il n'y a pas de protéinurie.

Ces caractères répondent bien à ceux des paraprotéines retrouvées en dehors de la maladie de Kahler (68).

Il semble bien que cette paraprotéine soit apparue au cours de l'évolution, puisqu'elle n'existait pas lors de la première immuno-électrophorèse. Il est possible qu'elle ait existé dès le mois de Septembre (où survient une phase d'hypogammaglobulinémie), mais que la discrétion de son taux n'ait pas permis de la détecter à cette époque.
L'étude de Décembre correspond à une phase terminale et il n'a donc pas été possible de faire de nouvelles études du sérum.

Le support morphologique a pu être bien étudié dans ce cas, puisque la vérification anatomique a suivi de 15 jours le prélèvement sur lequel on a découvert la paraprotéine.

Une première constatation, ante mortem, avait été celle de la survenue d'une plasmocytose médullaire et sanguine coïncidant avec la même période évolutive. Il n'a malheureusement pas été possible de faire une étude cytologique en immunofluorescence, le malade étant décédé lorsque les résultats de l'immuno-électrophorèse nous sont parvenus.

Mais un certain nombre de constatations intéressantes ont été faites lors de la vérification anatomique :

Celle-ci a permis de confirmer le diagnostic de leucémie aiguë et d'en étudier les localisations

existant malgré le traitement : osseuse, splénique, hépatique, ganglionnaires, pulmonaires, thymique surtout.

Elle a permis d'affirmer l'absence de lésions évoquant un myélome, mais par contre la présence de deux notions intéressantes :

- une plasmocytose clairsemée dans la moelle, où persistent des nodules d'infiltration blastique, quelques cellules normales et des plages aplasiques ;

- une infiltration du thymus par des cellules identiques à celles de la prolifération leucosique.

LOCALISATIONS THYMIQUES DES LEUCÉMIES

Les localisations thymiques des leucémies sont relativement fréquentes. Déjà signalées par EHRLICH en 1862 (34), par MAJOR (52) en 1920, par MARJOLIS (54) en 1930, une première étude d'ensemble en a été faite par CRAVER et MAC COMB (23), puis par COOKE (22) (1932), sur 74 cas de la littérature et 9 personnels.

BICHEL (13), en 1940, étudie 217 malades leucémiques (parmi lesquels 53 leucémies myéloïdes chroniques, 129 leucémies lymphoïdes chroniques, 22 leucémies aiguës) et trouve 4 localisations thymiques. Elles concernent toutes les quatre des leucémies aiguës et des sujets jeunes.

Ajoutant ces 4 cas aux 114 retrouvés dans la littérature, cet auteur établit une comparaison instructive des âges auxquels ces localisations sont rencontrées : sur 118 cas, 96 sont observés chez des sujets de moins de 25 ans, et seulement 22 au-delà. Si l'on prend les sujets de plus de 50 ans, il n'en reste plus que 3 cas.

La plus grande fréquence de la localisation au thymus de l'infiltration leucosique correspond ainsi aux âges où cet organe n'est pas encore atrophique.

Un certain nombre de traits communs à ces localisations thymiques ressortent de cet article, comme de ceux qui seront publiés ultérieurement (*) (26,39,

(*)- Le dernier article paru sur ce sujet concerne 3 cas, dont 1 leucémie aiguë myéloblastique et 2 lymphoblastiques (4).

51, 72, 76):

1°)- Elles sont plus fréquentes dans le sexe masculin.

2°)- Survenant chez des enfants, ces localisations correspondent probablement à des leucémies "lymphoblastiques". Cependant, BICHEL note qu'aucune étude précise n'a été faite sur la fréquence respective des localisations au thymus selon le type cytologique. Tout au plus, peut-on rappeler, à ce sujet, que les infiltrations ganglionnaires et spléniques sont connues pour être plus fréquentes dans les leucémies aiguës de type lymphoblastique que dans le type myéloblastique (7, 27, 74).

Les autres organes sont d'ailleurs également infiltrés, dans les cas décrits par BICHEL.

3°)- Il arrive que le stade initial de la leucémie paraisse uniquement thymique, réalisant ainsi un début localisé d'allure sarcomateuse. Cependant, nous n'envisagerons ici que les cas ayant donné lieu, même secondairement, à un envahissement leucémique et il est toujours très difficile d'affirmer que le début a été strictement localisé. (Les sarcomes lymphoblastiques localisés au thymus donnent d'ailleurs lieu à une leucémie secondaire plus facilement que ceux des ganglions (72)).

4°)- La plupart du temps, ces localisations thymiques de leucémie réalisent de véritables tumeurs entraînant une gêne fonctionnelle notable, surtout chez l'enfant, et justifient à elles seules une thérapeutique d'urgence.

5°)- Il n'y a, par contre, pas de manifestations habituellement associées aux tumeurs du thymus, notamment pas de myasthénie.

Ces localisations sont donc bien différentes des rares cas où un thymome a été trouvé associé à une leucémie aiguë (2, 64, 65), de même qu'il faut les distinguer des cas d'hyperplasie non tumorale

du thymus qui ont pu être décrits (70) comme précédant de plusieurs années une leucémie aiguë (sans infiltration leucosique de la glande à l'histologie).

Dans notre cas, il s'agit d'un adulte de plus de 50 ans et il est donc très inhabituel, d'après les chiffres donnés par BICHEL, d'y observer une localisation thymique d'une leucose. C'est probablement parce qu'il s'agissait d'un adulte que cette tumeur, pourtant assez volumineuse (6 X 8 cm de diamètre), n'avait donné lieu à aucun signe fonctionnel durant la vie. Comme elle ne donnait pas non plus de signes radiologiques de déformation du médiastin (du moins sur les radiographies simples du thorax - Il n'y a pas eu de tomographies), il est bien difficile de dire à partir de quand cette masse tumorale s'est constituée.

Existait-elle dès le début et a-t-elle été la localisation initiale de la leucose ? S'est-elle développée en même temps que l'infiltration leucosique s'étendait, l'atteinte du thymus coïncidant alors plus volontiers chronologiquement avec la période où apparaissent les anomalies protéiques ? Il est impossible de répondre à cette question, et la revue des documents radiologiques à la recherche d'un élément de réponse n'a pas été fructueuse. Cette masse tumorale représente une découverte d'autopsie, aboutissement d'un processus dont nous ignorons ainsi la première phase.

- Macroscopiquement, elle évoque bien une tumeur du thymus grisâtre, et surtout lobulée, bien différente des adénopathies de voisinage.

- Histologiquement, sont retrouvés, d'une part des corpuscules de Hassal, d'autre part les éléments de l'infiltration leucosique.

Il s'agit donc bien là d'une localisation au thymus d'une leucémie aiguë myéloblastique, donnant

lieu à une véritable formation tumorale.

A notre connaissance, aucun autre cas semblable n'a été décrit, à ce jour, en association avec une paraprotéine.

Il nous reste à envisager maintenant, brièvement, les liens qui pourraient unir ces deux symptômes.

D I S C U S S I O N

I - LEUCÉMIE AIGUË ET PARAPROTEINE.

La survenue d'une paraprotéinémie au cours d'une leucémie aiguë, très rarement signalée jusqu'à maintenant, est peut-être plus fréquente qu'on ne le pense, en raison du peu d'études systématiques sur ce sujet et en raison des caractères qui semblent marquer ces paraprotéines : taux peu élevé, possibilité de régression.

C'est ainsi que, dans les cas décrits jusqu'à ce jour, la paraprotéine est peu abondante et, dans 3 cas au moins sur 7, elle n'est pas permanente (18, 24, notre cas).

Quelle que soit sa fréquence, doit-on lui attribuer une signification particulière, ou bien n'est-elle que coïncidence ?

Cette deuxième interprétation reste possible et il est trop tôt pour la réfuter.

S'il existe un lien entre la maladie leucosique et la paraprotéinémie, on peut l'envisager de deux façons :

- existence d'un désordre commun à l'origine et de la leucose et de la paraprotéine ;

- influence de la leucémie sur l'apparition de la paraprotéine.

Une même étiologie pourrait effectivement être responsable de ces deux désordres :

- anomalie du thymus, favorisant et la leucémogenèse et la prolifération prédominante de certains "clones" cellulaires sécrétant la paraprotéine (40) ;

- un désordre immunologique pourrait favoriser l'action des facteurs leucémogènes. Une certaine relation a ainsi été trouvée entre les maladies comportant des anomalies immunologiques et la survenue d'hémopathies (59).

Une leucémie pourrait s'accompagner secondairement d'une paraprotéinémie :

- soit qu'on admette que la paraprotéine est sécrétée par les cellules leucémiques : cette interprétation, généralement admise pour les hémopathies lymphoïdes ou plasmocytaires, est plus difficile à accepter dans le cadre d'une leucémie aiguë myéloblastique ;

- soit plutôt qu'on envisage la paraprotéine comme le résultat d'une sécrétion "réactionnelle" de l'individu contre les cellules tumorales, interprétation déjà suggérée par OSSERMAN (61) et ANDERSON (5).

II - LEUCEMIES AIGUES ET THYMOME.

Plusieurs faits sont à considérer :

1°/- Il existe expérimentalement une relation certaine entre la présence du thymus et la leucémogenèse (11, 37, 38, 40, 60).

L'animal d'expérimentation est habituellement la souris, où des leucémies "spontanées" surviennent dans certaines souches. L'atteinte du thymus y est fréquente et précoce.

Les facteurs agissant sur la leucémie sont aussi ceux qui agissent sur le thymus (hormonaux, nutritionnels).

La thymectomie peut diminuer de façon importante la survenue des leucémies.

Le thymus agit probablement en stimulant la lymphopoïèse, semblant ainsi favoriser l'action des agents leucémogènes (virus notamment), ceci d'autant plus que l'animal est plus jeune (38, 40, 60).

Le rôle du thymus dans les leucémies humaines est très mal connu : anatomiquement, il semble pouvoir être, soit involué, soit normal, soit hypertrophié, siège d'une localisation des cellules leucosiques, formant une "tumeur" qui peut constituer le stade initial de la leucémie.

Les essais de traitement par la thymectomie n'ont pas donné de résultats concluants (28, 47).

2°/- Il faut distinguer les cas où la tumeur du thymus ne représente que la localisation d'un processus tumoral disséminé de type leucosique (que cette localisation soit primitive et longtemps isolée, concomitante, ou secondaire), des cas, beaucoup plus rares, semble-t-il (64-65), où s'associe une tumeur du thymus d'un autre type et une leucémie aiguë, sans qu'il y ait apparemment de concordance morphologique entre les deux types de processus tumoraux.

Lorsqu'on étudie la littérature des thymomes (19, 49, 66), on retrouve bien des manifestations hématologiques anormales (érythroblastopénies ou pancytopénies), mais pratiquement jamais de leucémies (33, p. 176) :

- Dans le cas décrit par ADAMS (2), la tumeur a donné des métastases dans la moelle, et l'on y retrouve à la fois des cellules de type hématopoïétique et des amas épithéliaux.

- Dans le cas de SOUTTER et EMERSON (70), on n'a guère qu'une hyperplasie du thymus, et la leucémie, de type monocytaire, semble exister dès le début de l'observation.

III - THYMUS ET PARAPROTEINES.

La fonction du thymus dans le développement de l'immunité est maintenant largement connue (20, 40).

Dans la mesure où les paraprotéines sont le témoin d'un dysfonctionnement immunologique, on peut penser qu'une anomalie du thymus favorise leur apparition.

Quelques faits cliniques et expérimentaux le suggèrent :

- Coexistence d'une paraprotéine de type myélomateux et d'un thymome (5).

- Plus fréquemment, est associé au thymome un déficit en immunoglobulines (40) ; mais il semble exister une intrication possible entre les agammaglobulinémies et la survenue de paraprotéines (24).

- On retrouve, chez certains furets, un syndrome associant une modification des globulines (hypergammaglobulinémies, paraprotéines) et une infiltration des organes lymphoïdes (dont le thymus) (48).

- Enfin, sur un lot de souris thymectomisées à l'âge adulte et irradiées, qu'elles soient ou non restaurées par des cellules hématopoiétiques isogéniques provenant de foie foetal, BAZIN et DUPLAN (6) ont observé récemment l'apparition de deux paraprotéines de type Ig G. Ils l'interprètent comme la conséquence de stimulations antigéniques d'origine bactérienne ou virale, chez des animaux à réactivité immunologique déficiente, et dont la lymphopoièse

n'est plus contrôlée du fait de la thymectomie.

o o
o

Compte tenu de ces différentes données, une interprétation raisonnable, sinon définitive, de notre observation, pourrait être tentée de la façon suivante :

Les éléments qui nous sont donnés comportent :

- une leucémie aiguë à différenciation granuleuse, ayant, à partir d'un certain temps d'évolution, comporté une localisation au thymus ;

- une paraprotéinémie, faisant suite à une phase d'hypogammaglobulinémie, décelée en fin d'évolution.

L'atteinte du thymus et des organes lymphoïdes périphériques par la prolifération leucosique peut être invoquée à l'origine du déficit en gammaglobulines (Ce dernier existe avant toute chimiothérapie), déficit quantitatif auquel s'ajoute secondairement un désordre qualitatif : prédominance d'un type particulier de gammaglobulines, responsable d'un "pic", discret mais incontestable, sur les électrophorèses.

Chronologiquement, l'apparition de ce pic coïncide avec l'apparition d'une plasmocytose médullaire et sanguine, retrouvée également à l'autopsie. Ces cellules peuvent être vraisemblablement considérées comme productrices de la protéine en excès (bien que la confirmation en immunofluorescence n'ait pu être faite).

Cette réaction immunologique est-elle dirigée contre une infection bactérienne ou virale, à ce moment terminal de l'évolution où l'allure de la courbe thermique évoque une telle infection ? (Mais on en retrouve bien peu de signes à l'autopsie).

Ou bien est-elle dirigée contre les cellules tumorales, d'autant plus facilement antigéniques qu'elles comportent une localisation prédominante à l'intérieur même du thymus ?

L'existence d'une telle réaction, déjà invoquée par BURKETT à propos d'une observation où elle semble bien avoir coïncidé avec une rémission spontanée, aurait le mérite d'être particulièrement encourageante sur le plan cancérologique.

Elle devrait aussi rendre prudents les cliniciens, sur le plan thérapeutique, la prescription, à certains stades de la maladie, de traitements immunosuppresseurs (corticothérapie ou chimiothérapie), pouvant être plus nuisible qu'utile à un organisme dans lequel sont en train de s'établir des réactions immunologiques devant contribuer à l'établissement et au maintien futur de la rémission (57).

C O N C L U S I O N S

Nous rapportons une observation très inhabituelle de leucémie aiguë, chez un homme de 57 ans.

Le début en est atypique, associant une longue période d'anémie avec insuffisance érythropoïétique à des modifications qualitatives de la lignée granuleuse.

L'affection, une fois installée, évolue en moins de six mois. Durant cette évolution, apparaît dans le sérum du malade une paraprotéine de type Ig G lambda.

A la vérification anatomique, qui montre un aspect de leucémie aiguë myéloblastique, existent en outre, d'une part une infiltration massive du thymus réalisant une véritable tumeur médiastinale, d'autre part une plasmocytose notable au sein de la prolifération maligne.

Si les débuts atypiques des leucémies aiguës sont fréquents, les leucémies aiguës s'accompagnant de paraprotéinémies sont, par contre, exceptionnelles : il en existe six cas dans la littérature, au sujet desquels les constatations anatomiques sont très succinctes.

Dans notre cas, existait une infiltration du thymus par le processus leucosique, fait relativement fréquent dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant, exceptionnel dans les leucémies myéloblastiques de l'adulte.

Une relation entre ces deux faits inhabituels doit être évoquée : la possibilité d'une anomalie fonctionnelle du thymus, liée à son infiltration, qui laisserait place au développement d'un clone cellulaire particulier, responsable de la sécrétion de la paraprotéine. Celle-ci peut représenter aussi l'expression de la déviation d'un mécanisme immunologique de défense.

L'intérêt de cette observation nous paraît ainsi résider dans la démonstration de ce que peut apporter une étude anatomo-pathologique complète et soigneuse à la compréhension de ces leucémies atypiques.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

J. DELARUE

B I B L I O G R A P H I E

1- ABDULKADYROV K.M. and ROZANOVA L.- On the interrelationship between hypoaplastic anemia and acute leukemia.- Ter. Arkhiv 37, 80, 1965.

2- ADAMS J.E.- Leukemogenic thymoma.- Amer. J. Clin. Pathol., 40, N° 2, 173, 1963.

3- AMIEL J.L. et BREZIN C.- La physiologie du thymus.- Presse Méd., 73, 281, 1965.

4- ANDERSEN V., PEDERSEN H.- Thymoma and acute leukemia.- Acta Med. Scand. 193, N° 5, 581, 1967.

5- ANDERSON E.T. and VYE M.V.- Dysproteinemia of the Myeloma type associated with a thymoma.- Ann. Intern. Med. 66, 141, 1967.

6- BAZIN H. et DUPLAN J.F.- Modifications du taux des immunoglobulines chez des souris thymectomisées à l'âge adulte et irradiées.- Rev. Fr. d'Et. Clin. et Biol., II, 987, 1966.

7- BERNARD J.- Maladies du sang et des organes hématopoiétiques.- Flammarion, E.M.C., 1948, Paris.

8- BERNARD J. et BESSIS M.- Hématologie clinique.- Paris, Masson, 1958, 526 p.-

9- BERNARD J., BOIRON M.- Les anémies préleucoblastiques de la leucose aiguë.- Sang, 25, 797, 1954.

10- BERNARD J., LEVY J.P., LORTHOLARY P.- Les stades initiaux des leucémies aiguës humaines.- Comptes rendus du IXe Congrès de la Soc. Europ. d'Hématologie, Lisbonne, 1963, pp. 971-982.

11- BERNARD J., MATHEY J. et LEPRAT J.- Thymus et leucémies.- Sem. Hôp. Paris, 28, 3736, 1952.

12- BESSIS M.- Traité de cytologie sanguine.- 588 p., Paris, Masson, 1954.

13- BICHEL J.- Mediastinal tumors in leukosis.- Acta Radiol., 28, 81, 1947.

14- BLAIR T.R., BAYRD E.D. and PEASE G.L.- Atypical leukemia.- J.A.M.A., 198, 139, 1966.

15- BLOCK M.- Prelymphomatous or preleukemic state in mice : Relation to human preleukemia.- National Cancer Institute, Monograph. n° 22, 559, 1965.

16- BLOCK M., JACOBSON L.O., BETHARD W.F.- Preleukemic acute human leukemia.- J.A.M.A., 152,1018, 1952.

17- BOIRON M.- L'anémie des leucoses aiguës : étude clinique, cytologique et biologique.- Thèse, Paris, Fac. Méd., 211 p., 1954.

18- BURKETT L.L., FIELDS M.L. et DIGGS L.W.- Possible immune reaction producing spontaneous remission in leukemia.- Blood, 25, 541, 1965.

19- CASTELMAN B.- Tumors of the thymus gland.- Atlas of tumor pathology, Washington, 1155, Sect. V, N° 19, 82 p.-

20- CAZAL P.- L'apparente dualité du système lymphoï-

de. Sa signification physiologique dans l'immunité et la tolérance.- Presse Méd., 74, 2401 et 2469 , 1966.

21- CHOMETTE G., DUMONT J., PINAUDEAU Y., BROCHERIOU C. et AURIOL M.- Système réticulo-lymphoïde et sénescence ; confrontation de données morphologiques et biologiques ; étude des protéines sériques par électrophorèse des sérums prélevés post-mortem.- Ann. Anat. Pathol., 12, n° 1, 5, 1967.

22- COOKE J.V.- Mediastinal tumor in acute leukemia ; clinical and roentgenologic study.- Amer. J. Dis. Child., 44, 1153, 1932.- J.A.M.A., 101, 432, 1933.

23- CRAVER L.F., MAC COMB W.S.- Lymphatic leukemia with thymic enlargement ; a brief review of the literature with case reports.- Amer. J. Cancer, 16, 277, 1932.

24- DANON F., CLAUVEL J.P. et SELIGMANN M.- Les paraprotéinémies de type IgG et IgA en dehors de la maladie de Kahler.- Rev. Franç. d'Et. Clin. Biol., 12, 681, 1967.

25- DARTE J.M., DACIE J.V. and McSORLEY J.G.A.- Pelger-like leukocytes in chronic myeloïde leukaemia.- Acta Haemat., 12, 117, 1964.

26- DAVIS L., MAC CREADIE S.- The enlarged thymus gland in leukemia in childhood.- Amer. J. Roentgen. 88, N° 5, 924, 1962.

27- DAMESHED W. and GUNZ F.W.- Leukemia.- 2d Ed., New-York, Grune & Stratton, 594 p., 1964.

28- DEAN G.O., EARLE A.M. et REILLY W.A.- Failure of

thymectomy in lymphatic leukemia.- Annals of Surgery, 63, 695, 1951.

29- DERYCKE C., FINE J.M. & BOFFA G.A.- Dysglobulinémies "essentielles" chez les sujets âgés.- Nouv. Rev. Fr. Hémat., 5, 729, 1965.

30- DORR A.D. and MOLONEY W.C.- Acquired pseudo-Pelger anomaly of granulocytic leucocytes.- New Eng. J. Med., 261, 742, 1959.

31- DREYFUS B. et BESSIS M.- Leucémies aiguës précédées d'une aplasie myéloïde.- Sang, 25, 787, 1954.

32- DUHAMEL G.- Les états préleucémiques.- La France Méd., N° 10, p. 593, 1963.

33- DUMONT J.- Le syndrome de Kaznelson ; à propos de 22 observations d'érythroblastopénies chroniques apparemment primitives de l'adulte.- Thèse, Paris, 233 p., 1967.

34- EHRLICH M.- Uber Leukämie.- Diss. Dorpat, 1862.

35- FAINSTEIN F.- On the possibility of transformation of hypoplastic anemia into leukemia.- Ter. Arkhiv., 35, 86, 1963.

36- FLEISCHACKER H.- Praeleukämische Zustände.- Folia Haemat. Frankfurt, 8, 3, 1963.

37- FURTH J.- Prolongation of life with prevention of leukemia by thymectomy in mice.- J. Geront., I, 46, 1946.

38- FURTH J., KUNH A., IOACHIM H., SANEL F.T. et MOY P.- Parallel observations on the role of

the thymus in leukaemogenesis immunocompetence and lymphopoiesis.- In : Wohlstenholme G.E.W. & Porter R. (eds.) : The thymus experimental and clinical studies, p. 181 ; Churchill, London, 1966.

39- GILMARTIN D.- Leukaemic involvment of the thymus in children.- Brit. J. Radiol. 36, N° 423, 211, 1963.

40- GOOD R.A. and GABRIELSEN A.E.- The thymus in immunobiology.- New-York, Hoeber Med. Div., 1964, 778 p.-

41- GUNZ F.W. and HOUGH R.F.- Acute leukemia over the age of fifty.- Blood, II, 882, 1956.

42- HALLEN J.- Frequency of "abnormal" serum globulins (M-components) in the aged.- Acta Med. Scand., 173, 737, 1963.

43- HALLEN J.- Discrete gammaglobulin (M-components) in serum. Clinical study of 150 subjects without myelomatosis.- Acta Med. Scand., 1966, Suppl. 462.

44- HAYHOE F.G.J., QUAGLINO D. and DOLL R.- The cytology and cytochemistry of acute leukemia.- 105 p., London, Her Majesty's stationery office, 1964.

45- HEILMEYER L. und SCHÖNER W.-"Perniciöse anämie" als Initialphase einer akuten Erythroleukämie.- Schweiz. med. Wchnschr., 80, 1122, 1950.

46- HEREMANS J.- Les globulines sériques du système gamma. Leur nature et leur pathologie.- Paris, 1960, Masson éd., p. 270.

47- JIJI R. M., SACKS M.S., LINBERG E.J. & SPURLING C.L.- Failure of thymectomy to alter the subsequent course of human acute leukemia in drug-induced remission.- Blood, 26, 142, 1965.

48- KENYON A.J., WILLIAMS Jr. R.C. et HOWARD E.B.- Monoclonal gammaglobulins in ferrets with lymphoproliferative lesions.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 123, 510, 1966.

49- LATTES R.- Thymoma and other tumors of the thymus.- Cancer, 15, 1224, 1962.

50- LEVY J.P. et LORTHOLARY P.- Cytologie pratique des organes hématopoïétiques.- Paris, Doin, 1966.

51- LORENZ J.- Un cas de leucémie thymique.- Ann. Anat. Pathol., 6,N° 4, 521, 1961. - Leuk. Abstracts, 10, N° 5, 45, N° 7838, 1962.

52- MAJOR R.H.- A thymus tumor associated with acute lymphatic leukemia.- Bull. John Hopkins Hosp. 29, 460, 1920.

53- MARCHAL G., DUHAMEL G. et BILSKI-PASQUIER G.- Sur les transformations des aplasies médullaires en leucoses aiguës.- Nouv. Rev. Franç. Hémat., 3, 221, 1963.

54- MARGOLIS H.M.- The thymus gland in lymphatic leukemia.- Arch. Path., 2, 1015, 1930.

55- MARKI H.N. & SIEGENTHALER R.- Hämatologische und morphologische Befunde bei rudimentarer Paraproteinämie.- Schw. Med. Wschr., 95, 1430, 1965.

56- MATHE G. et SEMAN G.- Aspects histologiques et cytologiques des leucémies et hémato-sarcomes.-

220 p., Maloine, Paris, 1963.

57- MATHE G., SCHWARZENBERG L. et AMIEL J.L.- Approches immunologiques du traitement des leucémies. Premiers résultats chez l'homme.- Nouv. Rev. Franç. Hémat., 7, 721, 1967.

58- MEACHEAM G.C. and WEISBERGER A.S.- Early atypical manifestations of leukemia.- Annal. Int. Med., 41, 780, 1954.

59- MILLER D.F.- The association of immune disease and malignant lymphoma.- Ann. Intern. Med. 66, 507, 1967.

60- MILLER J.F.- Analysis of the thymus influence in leukaemogenesis.- Nature, 191, 248, 1961.

61- OSSERMAN E.F. & TAKATSUKI K.- Plasma cell myeloma : gammaglobulin synthesis and structure. A review of biochemical and clinical data, with the description of a newly recognized and related syndrome, "H χ2-chain (Franklin's) disease".- Medicine (Baltimore), 42, 357, 1963.

62- ROHR K.- Das menschliche Knochenmark.- Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1960, 593 p.-

63- RITZMANN E.F., GARSON O.M. & LEVIN W.C.- Stem cell leukemia associated with gamma proteinemia.- Clin. Res., 10, 293, 1962.

64- SANTY P., BERARD M. et al.- Leucose aiguë après exérèse d'un thymome malin.- J. Franç. Méd. Chir. Thor. 8, 119, 1954.

65- SCHAISON G.- Les leucoblastoses médullaires partielles. A propos de 19 observations.- Thèse Paris, 1965, 86 p.-

66- SCHMID J.R., KIELY J.M., HARRISON E.G.Jr., BAYRD E.D. and PEASE G.L.- Thymoma associated with pure red-cell agenesis : review of literature, and report of four cases.- Cancer, 18, 216, 1965.

67- SELIGMANN M. et HAMARD M.- Les modifications des protéines du sérum dans la leucémie lymphoïde chronique.- Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1961, I, 759.

68- SELIGMANN M., MESHAKA G., HUREZ D. et MIHAESCO C.- Les globulines myélomateuses sont-elles anormales ?- Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1967.

69- SHANBROM E., COLLINS Z. and MILLER S.- "Acquired" Pelger-Huet cells in blood dyscrasias.- Amer. J. Med. Sci., 240, 732, 1960.

70- SOUTTER and EMERSON C.P.- Elective thymectomy in the treatment of aregenerative anemia associated with monocytic leukemia.- Amer. J. Med., 28, 609, 1960.

71- VILTER R.W., WILL J.J. and JARROLD T.- Refractory Anemia with hyperplastic bone marrow (Aregenerative Anemia).- Seminars Hemat., 4, 175, 1967.

72- WEBSTER R.- Lymphosarcoma of the thymys ; its relation to acute lymphatic leukaemia.- Med. J. Australia, 48, N° I, 582, 1961.

73- WILLIAMS M.J.- Myeloblastic leukemia preceded by prolonged hematologic disorders.- Blood, 10, 502, 1955.

74- WINTROBE M.M.- Clinical hematology.- 6th Edit., Philadelphia Saunders, 1967.

75- WINTROBE M.M. and MITCHELL D.M.- Atypical manifestations of leukemia.- Quart. J. Med., 9, 67, 1940.

76- YOUNG G.J., SPADLING J.E.- Report on case of lymphosarcoma of thymic origin with acute lymphatic leukemia.- J.M. Soc. New-Jersey, 25, 609, 1928.